



22 JUL 1992

EFFECTS OF THIAMINE AND RIBOFLAVIN DEFICIENCIES
ON 1,4 DICHLOROBENZENE (DCB) TOXICITY AND ON
DCB-INDUCED CHANGES IN DRUG METABOLIZING
ENZYME ACTIVITIES

SARA ARPHORN

อธิพนธ์นาการ

จาก

สำนักงานวิทยบริการ ม.มหิดล

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF
THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF
MASTER OF SCIENCE
(TOXICOLOGY)

IN
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY

1992

Copyright by Mahidol University

19154

ชื่อวิทยานิพนธ์	การศึกษาผลการขาดวิตามินบี 1 และ วิตามินบี 2 ต่อความเป็นพิษของ 1,4 ไดคลอโรเบนซีน และ ต่อการเปลี่ยนแปลงขบวนการเมตาบอลิซึมของสารเคมีโคขไดคลอโรเบนซีน
ผู้วิจัย	สรวิ อักษรณ์
ปริญญา	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (ศึกษาศาสตร์)
คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์	มธุรส รุจิรวินน์, Ph.D. จตุมาศ สัตยวิวัฒน์, Ph.D. อุคม จันทร์ารักษ์ศรี, Ph.D.
วันที่สำเร็จการศึกษา	13 มกราคม พ.ศ. 2535

บทคัดย่อ

1,4 ไดคลอโรเบนซีน (DCB) เป็นสารที่นำมาเป็นสารดับกลิ่น, สารกำจัดแมลงกินผิว และเป็นตัวกลางในการผลิตสี, ยาฆ่าแมลง, ยา และ สารเคมีบางชนิด. เป็นที่ทราบแล้วว่า เมื่อสัตว์ทดลองได้รับยาหรือสารบางชนิด สารเหล่านี้สามารถยับยั้ง หรือกระตุ้นการออกฤทธิ์ในการรักษา และความเป็นพิษของสารอื่นได้โดยเปลี่ยนแปลง activity ของเอนไซม์ใน microsomes. นอกจากนี้ยังพบว่า ขบวนการเมตาบอลิซึมของสารเคมีอาจถูกเปลี่ยนแปลงโดยสภาวะทางโภชนาการ. จุดประสงค์ของการศึกษานี้ เพื่อต้องการทราบถึงผลการได้รับ DCB ในระยะสั้น และระยะยาวต่อขบวนการเมตาบอลิซึมของ สารเคมีและผลการได้รับ DCB ในหนูซึ่งขาดวิตามินบี 1 และวิตามินบี 2 ต่อขบวนการเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมของสารเคมี. เมื่อสัตว์ทดลองได้รับ DCB ซ้ำในระยะสั้นพบว่า ระดับของเอนไซม์ ได้แก่ aminopyrine demethylase, aniline hydroxylase, DMN-demethylase I และ II และ GSH-S-transferase สูงขึ้น. ระดับ glutathione ลดลงเมื่อได้รับ DCB เพียงครั้งเดียว. ในการศึกษาการได้รับDCBในระยะยาวเป็นเวลา 4 สัปดาห์พบว่าระดับ aminopyrine demethylase, aniline hydroxylase, DMN-demethylase I และ II สูงขึ้น. มีเพียง DMN-demethylase เท่านั้นที่พบว่ายังคงมีระดับสูงเมื่อเต็มระยะเวลาการได้รับ DCB. ระดับ activity ของ GSH-S-transferase สูงขึ้นเมื่อได้รับ DCB 6 สัปดาห์และระดับ

glutathione ลดลงเมื่อได้รับ DCB 8 สัปดาห์. ในสภาวะการขาดวิตามินบี 1 และวิตามินบี 2 สามารถทำให้ผลของ DCB ต่อระดับ activity ของเอนไซม์เพิ่มขึ้นได้. จากการทดลองพบว่า การได้รับ DCB ทำให้ activity ของ aminopyrine demethylase, aniline hydroxylase, DMN-demethylase I และ II และ GSH-S-transferase สูงขึ้นในหนูขาดวิตามินบี 1 และวิตามินบี 2. DCB ไม่มีผลต่อระดับของ glutathione ในหนูขาดวิตามินบี 2 แต่การได้รับ DCB ครั้งเดียว และหลายครั้งทำให้ระดับ glutathione ลดลงในหนูขาดวิตามินบี 1. สภาวะการขาดวิตามินบี 1 จะทำให้ผลของ DCB ต่อขบวนการเมตาบอลิซึมของ DMN สูงขึ้น. ในขณะที่การขาดวิตามินบี 2 จะทำให้ผลของ DCB ต่อระดับ activity ของ DMN-demethylase I สูงขึ้นและยังพบว่าสภาวะการขาด วิตามินบี 1 ทำให้ความ เป็นพิษเฉียบพลันของ DCB เพิ่มขึ้น.

Thesis Title Effects of Thiamine and Riboflavin
 Deficiencies on 1,4 Dichlorobenzene
 (DCB) Toxicity and on DCB-Induced
 Changes in Drug Metabolizing Enzyme
 Activities

Name Sara Arphorn

Degree Master of Science (Toxicology)

Thesis Supervisory Committee

 Mathuros Ruchirawat, Ph.D.

 Jutamaad Satayavivad, Ph.D.

 Udom Chantharaksri, Ph.D.

Date of Graduation 13 January B.E. 2534 (1992)

ABSTRACT

1,4 dichlorobenzene (DCB) is used extensively as a space deodorant, a household moth control agent and an intermediate in the production of dyes such as 2,5 dichlorophenol, insecticides, pharmaceuticals and other organic chemicals. It is well documented that exposure to chemicals and nutritional status of the host can alter the pharmacological and toxicological action of the other compound by interfering with the activity of the metabolizing enzymes system in the liver microsomes. Therefore, the effect of exposure to DCB either for a short period or long period on drugs metabolizing enzymes was studied. In addition, modulation of the effect of exposure to DCB on drug metabolism during thiamine deficiency and riboflavin deficiency were also investigated. Repeated exposure to DCB for a short-term in male Wistar rat increased the activity of a number of xenobiotic metabolizing enzymes including aminopyrine

demethylase, aniline hydroxylase, DMN-demethylase I and II and GSH-S-transferase. The hepatic glutathione content was decreased after a single exposure to DCB. For a long period of exposure, all microsomal enzymes studied, i.e., aminopyrine demethylase, aniline hydroxylase and DMN-demethylase I and II were increased at 4 weeks of the treatment. With longer period of treatment, only DMN-demethylase activity remained above the normal level. The GSH-S-transferase activity was increased at 6 weeks and the hepatic glutathione content was decreased at 8 weeks of treatment. Exposure to DCB during nutritional deficiencies such as thiamine deficiency and riboflavin deficiency further potentiates the effect on certain enzymes. All microsomal enzymes investigated including aminopyrine demethylase, aniline hydroxylase, DMN-demethylase I and II and GSH-S-transferase were increased after repeated exposure to DCB both in the thiamine deficient and riboflavin deficient rats. DCB had no effect on the hepatic glutathione content in riboflavin deficient rats but reduced the content in thiamine deficient rats. Thiamine deficiency potentiates the effect of DCB only on DMN metabolism, while riboflavin deficiency potentiates the effect of DCB on DMN-demethylase I activity. Interestingly, the acute toxicity of DCB was increased by thiamine deficiency indicating that there are more susceptible to acute toxicity of the compound.